

Adam Płaźnik

NOWOCZESNE METODY FARMAKOLOGICZNEGO LECZENIA OTYŁOŚCI ? – PRZYPADEK FENFLURAMINY I DEKSFENFLURAMINY

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Ostatnio opinia publiczna została zaskoczona decyzją amerykańskiej agencji do spraw kontroli leków (FDA) o wycofaniu zezwolenia na stosowanie fenfluraminy, deksfenfluraminy i mieszanki zawierającej fenfluraminę i fenterminę w terapii otyłości. Szczególnie, że zdarzenie to miało miejsce półtora roku po uwieńczonych sukcesem wieloletnich staraniach o dopuszczenie deksfenfluraminy do lecznictwa i w okresie bardzo intensywnej promocji tego leku na całym świecie, także w Polsce (Isolipan firmy Servier). Sprzedaż leków wstrzymano na okres co najmniej dwóch lat, to znaczy do momentu ukończenia intensywnie prowadzonych przez producenta badań kontrolnych. Bezpośrednią przyczyną tej decyzji było stwierdzenie u znaczącego procentu pacjentów, leczonych wymienionymi lekami, wad zastawek serca (niedomykalność zastawki dwudzielnej lewej komory serca i zastawki aortalnej), wymagających w niektórych przypadkach operacji. Częstość występowania wad serca wyniosła około 32%, przy średniej populacyjnej przekraczającej niewiele jeden procent.

Trochę farmakologii i toksykologii

Fenfluramina i jej aktywny metabolit budziły podejrzenia już od dawna. Wiadomo było od pewnego czasu, że ich stosowanie może prowadzić do wzrostu ciśnienia płucnego, a więc stanu, w którym okres 4-letniego przeżycia osiąga tylko około 55% chorych. Towarzyszyć mu mogą takie objawy jak zasłabnięcia, obrzęki kończyn dolnych, zaostrenie objawów choroby wieńcowej itp. W sumie, oficjalny leksykon leków dopuszczonych do obrotu w USA (Physician Desk Reference, 8) wymienia kilkanaście innych poważnych działań niepożądanych deksfenfluraminy. Nowym i ciągle nie do końca zweryfikowanym powikłaniem jest wpływ neurotoksyczny fenfluraminy. Wykazano w badaniach przedklinicznych, że na skutek jej stosowania dochodzi do zmniejszenia gęstości

włókien serotonergiczných w wielu strukturach mózgu i stan taki może utrzymywać się przez okres wielu tygodni i miesięcy (11). Znaczenie tego problemu nie jest jednak do końca wyjaśnione; zmiany morfologiczne są przemijające, a fluoksetyna, która także wykazuje działanie anorektyczne, blokuje wpływ neurotoksyczny (ale nie hamujący apetyt) fenfluraminy (1, 5). Opisane dane sugerują, że z efektem neurotoksycznym i anorektycznym fenfluraminy mogą być związane różne mechanizmy, wynikające ze stosowania leku w nadmiernie wysokich dawkach.

Jaki jest więc mechanizm działania fenfluraminy i jej aktywnego metabolitu, być może odpowiedzialny również za ich efekty niepożądane? Wiadomo od dawna, że oba leki należą do pochodnych fenyletyloaminy, macierzystego związku dla dużej grupy tzw. amfetamin (7). Wszystkie amfetaminy nasilają uwalnianie neuroprzekaźników, serotoniny, noradrenaliny i dopaminy, a także hamują ich wychwyt zwrotny w wyniku blokady odpowiedniego białka, nośnika transportującego, umieszczonego w błonie komórkowej aksonu odpowiedniego neuronu. Dodatkowo hamują one katabolizm neuroprzekaźników. W efekcie dochodzi do aktywacji obwodowych i ośrodkowych systemów przekaźnikowych (szczególnie katecholaminergicznego), z ogólnie znanymi konsekwencjami tego stanu.

Fenfluramina i jej metabolit pod pewnymi względami wyróżniają się korzystnie na tle niespecyficznie działających nioselektywnych amfetamin. Okazało się, że oba leki selektywnie wpływają przede wszystkim na czynność układu serotonergicznego mózgu. Z tego względu nie działają euforyzująco i uzależniająco, a także psychopobudzająco i bezpośrednio stymulująco na układ krążenia, ponieważ takie efekty są związane głównie z amfetaminami nioselektywnymi. Warto zauważyć w tym miejscu, że leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, np. fluoksetyna) również nasilają aktywność układu serotonergicznego mózgu. W ich mechanizmie nie występuje jednak uwalnianie monoaminy. Ten fakt może mieć istotne znaczenie również z punktu widzenia różnic w efektach niepożądanych między fenfluraminą i SSRI. Fluoksetyna wywiera działanie anorektyczne, ale nie stwierdzono w jej przypadku wpływu neurotoksycznego. Blokada wychwyty zwrotnego jest niewątpliwie słabszym działaniem upośledzającym funkcje neuronu, niż nasilenie uwalniania serotoniny, do czego dochodzi w wyniku uszkodzenia mechanizmów magazynowania tej monoaminy. Taki efekt wynika bowiem z upośledzenia podstawowych czynności serotonergicznego zakończenia nerwowego. Należy podkreślić, że wpływ anorektyczny fluoksetyny jest jednak słabszy niż fenfluraminy. Wskazuje to na rolę korelacji między zmianami poziomu serotoniny a hamowaniem przez lek apetytu.

Mechanizmy efektu anorektycznego

W zgodzie z jedną z popularniejszych koncepcji działania leków anorektycznych, spożywanie pokarmów zawierających duże ilości węglowodanów prowadzi

do zwiększenia stężenia serotoniny w bocznym podwzgórzcu, to jest w strukturze regulującej popęd pokarmowy i uczucie sytości (7). Serotonina, z kolei, hamuje czynność tego ośrodka. Do wzrostu poziomu serotoniny dochodzi na skutek zaburzenia w proporcji stężeń aminokwasów w surowicy, decydującej o przechodzeniu prekursora serotoniny, tryptofanu, do mózgu. Węglowodany stymulują bowiem uwalnianie dużych porcji insuliny do krwiobiegu, co nasila w budowywanie aminokwasów takich jak walina, izoleucyna, fenyloalanina do mięśni. To powoduje, że rośnie względne stężenie tryptofanu we krwi, czego następstwem jest jego przechodzenie przez barierę krew/mózg i nasiloną syntezę serotoniny, między innymi, w podwzgórzcu. Opisany mechanizm dobrze tłumaczy efekt anorektyczny związków podnoszących poziom endogennej serotoniny w mózgu.

W badaniach klinicznych potwierdzono znaczne ograniczenie przez fenfluraminę zapotrzebowania na spożywanie szczególnie słodczy (7). Z drugiej strony, w analizach przedklinicznych wykazano, że hypofagia po fenfluraminie występowała także u zwierząt, u których doprowadzono do prawie całkowitego usunięcia serotoniny z mózgu, drogą zahamowania jej syntezy (1). Tak więc mechanizm działania anorektycznego fenfluraminy nie jest wyjaśniony do końca. Być może jest on także związany z bezpośrednim wpływem tego leku na różne podtypy receptorów serotonergicznyc.

W zgodzie z tą koncepcją stwierdzono niedawno, że metabolit fenfluraminy, d-norfenfluramina, jest silnym agonistą receptorów 5-HT_{2C} (1, 4). Obserwacja, że metergolina będąca nioselektywnym blokerem wielu podtypów receptorów serotoninowych (w tym 5-HT_{2C}) blokuje hypofagię po d-fenfluraminie, sugeruje udział różnych podtypów receptora 5-HT w efektach tego leku anorektycznego (1). Wskazuje ponadto na postsynaptyczny, nie związany bezpośrednio ze zmianami w stężeniu serotoniny, mechanizm działania fenfluraminy. Jest to istotne stwierdzenie również z punktu widzenia analizy efektów niepożądanych.

Do chwili obecnej znaleziono 15 podtypów receptorów serotoninowych w mózgu i tkankach obwodowych (patrz 4). Część z nich pełni istotną rolę w regulacji uwalniania dopaminy (5-HT_{2A}), kwasu gammaminomasłowego (5-HT₃), a także w regulacji ciśnienia krwi, napięcia ściany naczyń krwionośnych i akcji serca (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₇). Na przykład, ligandy receptorów 5-HT₃ hamują lub pobudzają akcję serca oraz rozszerzają naczynia. Agoniści receptora 5-HT₄ wywołują tachykardię i działają inotropowo dodatnio. Receptory 5-HT₇ wpływają także na napięcie mięśni gładkich naczyń i oskrzeli. W świetle tych danych staje się zrozumiałe, że fenfluramina i deksfenfluramina poprzez zwiększenie stężenia serotoniny, lub przez wpływ bezpośredni na receptory 5-HT, mogą prowadzić do zaburzeń nie tylko funkcji psychicznych, ale i układu krążenia. Dokładny patomechanizm tych procesów nie jest jednak znany.

Kilka ogólniejszych wniosków

Opisany przypadek fenfluraminy może służyć także jako przykład niezbyt dobrze przemyślanych poczynań mających na celu wprowadzenie na rynek nowych leków psychotropowych. Trudno bowiem było spodziewać się po związku zbliżonym do d-amfetaminy, że będzie w pełni bezpiecznym lekiem. Jest to jednak sytuacja charakteryzująca wiele nowych metod farmakoterapeutycznych testowanych w psychiatrii. Wynika ona z braku podstawowej wiedzy na temat patomechanizmu chorób psychicznych. Dochodzi do spotkania z jednej strony oczekiwań pacjentów na nowe skuteczne leki, z drugiej – olbrzymiej presji firm farmaceutycznych zajmujących się tą bardzo intratną gałęzią rynku. Połączenie tych uwarunkowań powoduje, że szczególnie psychiatria stała się areną konfrontacji ciągle kulejącej nauki i merkantylnych poczynań firm farmaceutycznych. Brak wiedzy o patomechanizmie chorób psychicznych, trudności diagnostyczne i klasyfikacyjne chorób, wysoki efekt terapeutyczny placebo, mała ilość właściwie kontrolowanych i odpowiednio długich prób klinicznych w psychiatrii oraz duży chłonny rynek powodują, że relatywnie najłatwiej można wprowadzić do terapii nowy lek psychotropowy. Nie są rzadkie sytuacje w których poszukuje się choroby dla leku, a nie leku na chorobę. Na przykład, w badaniach klinicznych znajdują się substancje próbowane równocześnie w terapii depresji endogennej, schizofrenii, napadach lęku panicznego i nerwicy natręctw. Taka sytuacja może dziwić na pierwszy rzut oka, ale jest współcześnie nagminnie praktykowana przez firmy farmaceutyczne.

Czy w ogóle można do takich przypadków „indyferentyzmu naukowego” nie dopuścić? Wydaje się, że z powodów wymienionych powyżej, w okresie przejściowym aż do wykrycia mechanizmów patologicznych schorzeń psychicznych, nie ma możliwości skutecznego przeciwdziałania. Nie można bowiem posłużyć się racjonalnymi kontrargumentami, że na przykład lek o określonym profilu farmakologicznym nie będzie działał terapeutycznie. Przykładem mogą być kolejne generacje leków przeciwdepresyjnych. Po okresie intensywnej promocji selektywnych blokerów wychwyty zwrotnego serotoniny, reklamowane są obecnie leki nieselektywne, blokujące wychwyt zwrotny lub nasilające uwalnianie serotoniny i noradrenaliny (np. wenlafaksyna, mirtazepina), przypominające profilem farmakologicznym trójcykliczne leki przeciwdepresyjne. Pozbawione są jednak wielu innych efektów psychotropowych i obwodowych związanych z blokowaniem receptorów histaminowych H_1 , adrenergicznych α_1 i muskarynowych M. Mają także wywierać silny efekt terapeutyczny i wywoływać mniej działań niepożądanych (co do końca będzie można zweryfikować dopiero po pewnym czasie). Wiadomo już jednak, że wenlafaksyna może u pewnej części chorych powodować wzrost ciśnienia tętniczego krwi a mirtazapina działa sedatywnie i powoduje przyrost wagi (6).

Nasuwa się w tym miejscu szereg wątpliwości, na przykład można się zastanowić jak lek nasilający czynność również obwodowego układu katecholaminergicznego może być bezpieczny i nie powodować chorób układu krążenia?

Nie jest jasne także na ile wyeliminowanie efektu atropinowego może wpływać osłabiająco na efekty kliniczne nowych leków przeciwdepresyjnych. Istnieją bowiem mocne podstawy teoretyczne, aby sądzić, że zmiany w aktywności ośrodkowego układu cholinergicznego są ważne z punktu widzenia psychopatologii afektywnej i działania leków przeciwdepresyjnych. Nieco inaczej wygląda sytuacja z buspironem i ipsapironem, nowymi lekami przeciwłękowymi. Nie dość, że działają słabiej niż pochodne benzodiazepiny, to ich efekty kliniczne występują z kilkunastodniową latencją, a przejściowo, podobnie jak SSRI, mogą pogorszyć objawy choroby.

Wydaje się, że jak na razie podstawowa korzyść odnoszona przez chorych na skutek wprowadzania nowych leków psychotropowych polega na zmniejszeniu ilości działań niepożądanych, niestety w wielu przypadkach kosztem skuteczności (naturalnie są też ważne wyjątki, np. SSRI w nerwicy natręctw, dorównujące skutecznością chlorimipraminie).

W literaturze dotyczącej badań klinicznych leków psychotropowych panuje pełne zamieszanie. Przeszukując zasoby bazy Medline, można znaleźć kontrolowane badania kliniczne wskazujące na skuteczność dowolnie wybranego leku w prawie dowolnie wybranym schorzeniu psychicznym. Oczywiście, nie chciałbym zbyt daleko generalizować tych wniosków. W olbrzymiej większości przypadków nie ma podstaw, aby mówić o złej woli producentów leków. Raczej winny jest nadmiar woli wyprodukowania nowego leku, pośpiech i najważniejsza z przyczyn – brak wiedzy na temat przebiegu procesów psychicznych w zdrowiu i chorobie. Ważnym czynnikiem jest także presja chorych. Na przykład, w przypadku fenfluraminy sytuacja była dodatkowo skomplikowana faktem, że otyłość jest ważnym czynnikiem ryzyka również w rozwoju nadciśnienia (w tym płucnego), udarów mózgu, cukrzycy, zawałów mięśnia sercowego. Jej leczenie jest więc rzeczą bardzo pożądaną. Nie zmienia to faktu, że lek nie powinien bardziej szkodzić niż sama choroba.

Powyższe uwagi nie mają na celu deprecjonowania nowych leków psychotropowych, a raczej wskazują na przykładzie deksfenfluraminy, na potrzebę dużej ostrożności i krytycznej oceny często wstępnych i niepełnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa przedstawianych przez ich producentów. Ostatecznie, doświadczenia ostatnich kilkadziesiąt lat wykazują, że pomimo wielu bardzo optymistycznych doniesień na temat nowych leków psychotropowych, nie doszło do przełomu w leczeniu chorób psychicznych. Oczywiście widzę i doceniam także ich zalety, jak do tej pory zdają się one dotyczyć mniejszej liczby działań niepożądanych. Jednak analizowane z punktu widzenia skuteczności i skrócenia latencji działania, nowe leki niewątpliwie zawiodły oczekiwania.

Perspektywy leczenia anorektycznego

Na zakończenie można postawić pytanie o szansę stworzenia w najbliższym czasie leku anorektycznego bardziej bezpiecznego od fenfluraminy? Obecne

poszukiwania na tym polu idą w kierunku badania środków hamujących aktywność peptydu Y, związanego z regulacją uczucia sytości, szukaniem genów regulujących wagę ciała oraz środków wpływających na funkcje leptyny (10). Ostatnio wprowadzono do terapii półsyntetyczną pochodną lipostatyny, orlistat, hamujący aktywność żołądkowych i trzustkowych lipaz (2, 3). W efekcie, pod wpływem tego leku dochodzi do zahamowania hydrolizy trójglicerydów i wchłaniania kwasów tłuszczowych. Inny nowy lek anorektyczny, sibutamina, hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny i serotoniny i powoduje wyraźny spadek wagi ciała, również w ściśle kontrolowanych badaniach przedklinicznych (9, 10). Jej wpływ obniżający masę ciała ma zależeć nie tylko od działania anorektycznego, ale także nasilania metabolizmu tkanki tłuszczowej. Ten efekt wyraża się, między innymi, jako wyraźny wzrost konsumpcji tlenu. Nietrudno zauważyć, że profil farmakologiczny sibutraminy może być przyczyną zaburzeń w czynności układu krążenia (wpływ metaboliczny i obwodowy na układ katecholaminergiczny).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że zdrowy rozsądek każe podchodzić podejrzliwie do leków anorektycznych o ośrodkowym mechanizmie działania. Bezpieczniejsze wydają się preparaty hamujące wchłanianie tłuszczów (orlistat) lub węglowodanów (akarboza, stosowana w terapii cukrzycy). Ale i one nie są pozbawione wielu istotnych wad (zaburzenia trawienia pokarmów, wchłaniania witamin, itp.). Oczywiście, najprostszym sposobem regulacji masy ciała jest unikanie spożywania nadmiaru pokarmów.

Piśmiennictwo

1. Curzon G, EL Gibson i AO Oluyomi, Appetite suppression by commonly used drugs depends on 5-HT receptors but not on 5-HT availability. *Trends Pharmacol Sci*, 1997, 18, 21-26.
2. Guerciolini R, Mode of action of orlistat. In *J Obes Relat Metab Disord* 1997, 21, suppl.3, S12-S23.
3. Hartmann D, Y Husain, C Guzelhan, J Odink, Effect of dietary fat absorption of orlistat, administered at different times relative to meal intake. *Br J Clin Pharmacol* 1993, 36, 266-270.
4. Kennett GA, Serotonin receptors and their function, *Tocris News*, 1997, str.1-12.
5. McCann UD, J. Yuan, GA Ricaurte, Fenfluramine's appetite suppression and serotonin neurotoxicity are separable. *Eur J Pharmacol* 1995, 283, R5-R7.
6. Mohler HJ, Volz HP, Drug treatment of depression in the 1990s. *Drugs*, 1996, 52, 625-638.
7. Płażnik A, Leki psychostymulujące i psychoenergizujące. W: W. Kostowski i P. Kubikowski (red.): *Farmakologia – podstawy farmakoterapii i farmakologii klinicznej*. PZWL, 1996, 718-725.
8. *Physician Desk Reference*, 1997, 2911-2915.
9. Stock MJ, Sibutamina: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997, 21, suppl.1, s25-s29.
10. Weiser M, WH Frishman, MD Michaelson, MA Abdeen, The pharmacological approach to the treatment of obesity. *J Clin Pharmacol* 1997, 37, 453-473.
11. Westphalen RI i PR Dodd, New evidence for a loss of serotonergic nerve terminals in rats treated with d,l-fenfluramine. *Pharmacol Toxicol* 1993, 72, 249-255.